

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON

Année 1967 - N° 212

TITRE DE LA THÈSE

LA TÉTANIE DE LA CORTICOTHÉRAPIE
(À propos de 9 cas)

THÈSE

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon
et soutenue publiquement le 16 Décembre 1967
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Roger LAYDEVANT

né le 17 Juin 1941

à VILLE-LA-GRAND

FACULTÉ MÉDICALE DE LA UNIVERSITÉ DE LYON

DE LYON

ANÉE 1897-1898



LA THÈSE DE LA CHIRURGIE

Digitized by the Internet Archive
in 2026

publiée

à la Faculté de Médecine de l'Université de Lyon

et soumise à l'appréciation de la Faculté

pour le diplôme de Docteur en Médecine

par

Docteur en Médecine

et Docteur en Pharmacie

à Villefranche

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE
DE LYON

Année 1967 - N° 212

TITRE DE LA THÈSE

LA TÉTANIE DE LA CORTICOTHÉRAPIE
(À propos de 9 cas)

THÈSE

présentée

à la Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Lyon
et soutenue publiquement le 16 Décembre 1967
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Roger LAYDEVANT

né le 17 Juin 1941

à VILLE-LA-GRAND

TITRE DE LA THÈSE

LA TÉTANIE DE LA CORTICOTHÉRAPIE

(A propos de 9 cas)

THÈSE

présentée

à la Faculté de Médecine et de Pharmacie de l'Université de Liège

et soutenue publiquement le 16 Décembre 1941

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine



1941

Roger LAYDEVANT

né le 17 Juin 1941

à VILBIA-GRAND

FACULTE MIXTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE DE LYON

P E R S O N N E L de la F A C U L T E

Doyen Honoraire :

M. H. HERMANN - Correspondant de l'Institut

Doyen :

M. J. F. CIER

Assesseurs :

M. M. LEVRAT

M. J. DORCHE

Conseiller Administratif :

M. H. PRUVOST

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. TRILLAT - GARIN - GATE - GABRIELLE -
SANTY - DUCLOS - GUILLEMINET - HERMANN -
ROCHET - POLLOSSON - ENSELME - WERTHEIMER -
SARROUY - BANS SILLON - DECHAUME - LACROIX -

= = =

= =

=

PROFESSEURS

MM. J. CIBERT	Clinique Urologique
P. PONTUS	Physique biologique (détaché à Beyrouth)
M. CHAMBON	Chimie organique et toxicologie
F. PAUPERT-RAVAULT	Clinique médicale B
R. FROMENT	Clinique et prophylaxie cardio-vasculaires
P. CROIZAT	Clinique médicale C
P. MALLET-GUY	Clinique chirurgicale A
L. REVOL	Pharmacie galénique
H. PIGEAUD	Clinique obstétricale
J. BOURRET	Médecine du Travail
M. LEVRAT	Clinique médicale A
R. SOHLER	Bactériologie - Virologie - Immunologie
G. NETIEN	Botanique et Cryptogamie
P. BERTRAND	Clinique chirurgicale C
A. BADINAND	Chimie analytique pharmaceutique
B. DREVON	Pharmacie chimique et Pharmacologie
L. ROCHE	Médecine légale et Déontologie

MM. J. COUDERT	Parasitologie et Pathologie exotique
P. MOUNIER-KUHN	Clinique d'Oto-Rhini-Laryngologie et d'Audiophonologie
L. PAUFIQUE	Clinique Ophtalmologique
H. THIERS	Clinique de Dermatologie, Syphiligraphie et Allergologie
J. BRUN	Clinique de Pneumophtissiologie
J. CREYSSEL	Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologie
M. DARGENT	Clinique carcinologie
M. BERGER (1)	Physique nucléaire appliquée à la Médecine
A. GUICHARD	Anatomie Pathologie
P. GIRARD	Clinique médicale D
M. LATARJET	Anatomie
R. PEYCELON	Clinique Chirurgicale B
A. VACHON	Pathologie médicale
P. GALLY	Physio-Pathologie des Voies Respiratoires
J. PAPILLON	Radiologie
M. JEUNE	Clinique médicale Infantile et Hygiène du Premier Age
A. GONIN	Thérapeutique
P. MONNET	Clinique Médicale Infantile B
J. CHATONNET	Physiologie B
P. GUINET	Clinique Endocrinologique
H. COLLET (1)	Chimie Générale et Pharmaceutique
A. TRILLAT	Clinique de Chirurgie Orthopédique
Ch. FREIDEL	Clinique Stomatologique
J. MARION	Clinique de Chirurgie et d'Orthopédie Infantiles
J. DORCHE	Matière Médicale et Législation Pharmaceutique
L. MANSUY	Neurochirurgie
L. REVOL (1)	Hématologie
J. LECUIRE (1)	Neurochirurgie
H. LIARAS (1)	Clinique Chirurgicale propédeutique
L. PERROT	Chimie
J.F. CIER	Physiologie A
J. PERRIN	Thérapeutique Chirurgicale et Chirurgie Opératoire
P. GIONARD (1)	Clinique Thérapeutique chirurgicale et Chirurgie expérimentale
P. MICHAUD	Clinique de Chirurgie Cardiaque
M. PONT (1)	Séméo-médicale
J. TRAEGER	Clinique de néphrologie et maladies métaboliques
J. MATHIEU	Clinique Gynécologique
G. FAUCON	Biologie Médicale et Pharmacodynamie
A. BERTOYE	Clinique des Maladies Infectieuses
G. VIGNON	Hydrologie Thérapeutique, Climatologie et Ecologie Sociale
D. VINCENT	Biochimie appliquée
A. CIER	Pharmacodynamie
L. COLOBERT	Chimie Biologie et Médicale
P. MAGNIN	Physiologie et Pathologie obstétricales
J. THIVOLET	Hygiène et Action Sanitaire et Sociale
M. PLAUCHU (1)	Séméo- médecine générale
J. FRANCILLON	Sémiologie Chirurgicale
C. GIROD	Histologie et Embryologie
X.....	Pathologie Chirurgicale
X.....	Pathologie générale et expérimentale

(1) Professeurs à titre personnel.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. E. ROMAN	Parasitologie
J. FEROLDI	Anatomie pathologie
R. MORET	Physique biologique
L. ODDOUX	Botanique et Cryptogamie
C. DESPIERRES	Médecine générale
J.P. GARIN	Parasitologie
F. TOLOT	Médecine du travail
R. MALLEIN	Chimie analytique
E. PINET	Electro-Radiologie
D. COLOMB	Dermatologie
R. FRANCOIS	Pédiatrie
M. COLIN	Médecine légale
F. LARBRE	Pédiatrie
J. GRAS	Chimie Biologique

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES TITULAIRES

MM. R. CREYSSEL	Chimie biologique
J. G UYOTAT	Neuro-psychiatrie
J. DES COTES	Chirurgie générale
M. JOUVET	Pathologie expérimentale
R. MORNEX	Médecine générale
J.O. PEYRIN	Physique biologique
M. TOMMASI	Anatomie pathologique
P. BUFFARD	Electro-Radiologie
E. LEJEUNE	Médecine générale et thérapeutique
Fr. de MOURGUES	Stomatologie
H. NAUSSAC	Maladies infectieuses
J. REBOUILLAT	Chirurgie générale
G. ROMAGNY	Pédiatrie
J.P. DELAHAYE	Médecine générale
R. DELEUZE	Anesthésiologie
M. GIRAUD	Electro-radiologie et diagnostic et thérapeutique
A. MICHEL	Anesthésiologie
R. LAMBERT	Médecine générale
D. FRIES	Médecine générale
R. GILLY	Pédiatrie
J. ROBERT	Médecine générale
A. BOUCHET	Anatomie
M. BETHENOD	Pédiatrie
D. GERMAIN	Immunologie, sérologie, hématologie
J.C. KALB	Pneumo-phthisiologie
J. SOUSTELLE	Chirurgie générale
J.J. VIALA	Médecine générale
P. VINCENT	Bactériologie, parasitologie, virologie

MM. J.A. BERTRAND	Chimie biologique
G. MARET	Chirurgie générale
J. VIALLIER-RAYNARD	Bactériologie
L.C. CHOLLAT	Electro-Radiologie
J. FLEURETTE	Bactériologie
R. FLANDROIS	Physiologie
P. MOREL	Hématologie
H. TERNET	Chirurgie Thoracique et cardio-vasculaire
A. FREDERICH	Pharmacologie
M. DAUDET	Chirurgie Infantile
J. BRUNE	Médecine générale et Thérapeutique
R. LOMBARD-PLATET	Chirurgie générale
M. BOUVIER	Rhumatologie
F. FREYCON	Pédiatrie
C. LAPRAS	Neuro-Chirurgie
M. PELLET	Physiologie
J. DUQUESNEL	Electro-Radiologie
H. DEJOUR	Orthopédie et Traumatologie
G. MOULIN	Dermato-Vénéréologie
M. PERRIN-FAYOLLE	Pneumo-Phtisiologie
P. PALLARD	Médecine générale et thérapeutique
A. MORGON	Oto-Rhino-Laryngologiste
M. PAUPERT-RAVAULT	Ophtalmologie
J. MOTIN	Anesthésiologie
J. PASQUIER	Médecine générale et thérapeutique
J.L. VAUZELLE	Anatomie pathologique
J. C. CZYBA	Histologie et Embryologie
M. CABANAC	Physiologie
R. TOURLAINE	Pneumo-phtisiologie
A. BEL	Médecine générale et thérapeutique
F. CHARVET	Gynécologie - obstétrique
M. MAYER	Cancérologie
G. BRAILLON	Anatomie et Chirurgie générale
H. VILLIERS	Chirurgie générale
P. LOUISOT	Chimie biologique et chimie des Explorations fonctionnelles
J. COURJON	Neuro-Psychiatrie
J. LAIR	Stomatologie
A. PINET	Electro-radiologie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES STAGIAIRES

MM. J. FAVRE-GILLY	Hématologie
G. RIFFAT	Hygiène
M. ROLLET	Pharmacie galénique
C. BIZOLLON	Physique

AGREGES EN EXERCICE

MM. A. NOTTER	Gynécologie obstétricale
M. DUMONT	Obstétrique
B. SCHOTT	Neuro-Psychiatrie
M. DEVIC	Médecine générale
R. HUGONNIER	Ophtalmologie
G. ALLEGRE	Neuro-Chirurgie
A. GARDE	Médecine générale
R. FAYASSE	Orthopédie
J. GAILLARD	Oto-rhino-laryngologie
A. PERRIN	Médecine générale
J. NORMAND	Médecine générale
A. MOUNIER-KUHN	Chirurgie générale
J.L. CHASSARD	Electro-radiologie
R. GARMIER	Obstétrique
P. DUMAS	Stomatologie
J. SCHNEPP	Orthopédie
G. NOEL	Médecine générale

= = =
= =
=

EXAMINATEURS DE LA THESE :

- Président : M. le Professeur CROIZAT
- Assesseurs : MM. les Professeurs agrégés LEJEUNE
VIALA
FREDERICH

o o o o o o o
o o o o o
o o o o
ooooo
o

A MES PARENTS

A MON FRERE

* *

*

A TOUTE MA FAMILLE

* *

*

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur P. CROISAT

Notre gratitude lui est acquise de nous
avoir avec tant de courtoisie accueilli
dans son service.

Nous resterons pénétrés de son enseignement
et de son humanisme.

De son contact, se dégage le rayonnement
d'un grand maître.

Nous le remercions de l'honneur qu'il
nous a fait en acceptant la présidence de
cette thèse et nous l'assurons de notre
profond respect.

A NOS MAITRES ET JUGES

A Monsieur le professeur agrégé E. LEJEUNE

Nous le remercions de la gentillesse avec laquelle il a accepté de juger notre travail.

Son enseignement exceptionnellement clair et rigoureux nous a fait impression.

Nous l'assurons ici de notre respectueux ,
dévouement.

A Monsieur le Professeur agrégé VIALA

Nous le remercions d'avoir accepté de diriger et de mettre sur pied ce travail qui sans lui n'aurait pas été possible.

Sans compter, il a mis son temps à notre disposition avec beaucoup de gentillesse et de compréhension.

Nous l'assurons ici de notre respectueux et fidèle dévouement.

A Monsieur le Professeur agrégé FREDERICH

Nous avons été séduit par l'amabilité et la courtoisie de son accueil.

Son aide a été particulièrement précieuse, sa rigueur scientifique a été pour nous un modèle dont nous avons cherché à nous inspirer.

Qu'il soit assuré de notre gratitude et de notre respect.

A NOS MAITRES DE L'HOPITAL D'ANNEEMASSE

A Monsieur le Docteur A. FATH

Des deux années passées dans son service nous garderons un souvenir impérissable.

Sa délicatesse et sa bienveillance avec les malades nous ont profondément marqués, puissent-elles nous servir d'exemple.

Qu'il soit assuré de notre gratitude et de notre fidèle attachement.

A Monsieur le Docteur J. LAUT

Sa passion communicative et son dévouement pour la pédiatrie nous ont enthousiasmés.

Nous l'assurons de notre gratitude et de notre fidèle dévouement.

A Messieurs les Docteurs BOSSON, CHARLEUX P., LEBRUN, NICOLLIN, et XAMBEU,

Nous les remercions très sincèrement.

*

*

*

A TOUS NOS CAMARADES

A TOUS NOS AMIS

P L A N

- INTRODUCTION

- 1°) ETUDE CLINIQUE :

- A) Description des crises.
- B) Circonstances d'apparition.

- 2°) BIOLOGIE

- 3°) PHYSIOPATHOLOGIE :

A) Perturbations humorales responsables de la tétanie au cours de la corticothérapie.

- 1) L'hypocalcémie
- 2) Preuves de l'action de la cortisone sur le métabolisme du calcium.
- 3) Rôle éventuel de l'alcalose hypokaliémique.
- 4) Conclusions.

B) Physiopathologie de l'hypocalcémie provoquée par la corticothérapie.

- 1) Antagonisme entre parathormone et corticoïdes.
 - a) Preuves cliniques et expérimentales.
 - b) Mécanisme de cet antagonisme et rôle de la vitamine D.

- 2) Action des corticoïdes sur l'absorption intestinale du calcium.
- 3) Action des corticoïdes sur l'élimination rénale du calcium.
- 4) Modification de la calcémie sans perturbations de la balance calcique.
- 5) Conclusions.

C) Action directe des corticoïdes sur l'excitabilité
neuro-musculaire.

D) Conclusions.

- 4°) OBSERVATIONS .

- 5°) CONCLUSIONS PRATIQUES.

I N T R O D U C T I O N

Nombreux et variés sont les accidents de la corticothérapie. Les uns fréquents, accidents digestifs et infectieux, les troubles du métabolisme glucidolipidique, ceux qui sont la conséquence de l'hypercatabolisme protéidique ou de la rétention hydrosaline. D'autres sont plus rares, et c'est le cas des tétanies .

Nous avons actuellement l'expérience de plusieurs centaines de cures prolongées de corticoïdes, à des doses assez fortes et le plus souvent en injections intraveineuses ; dans ces conditions nous avons observé chez 9 malades des manifestations tétaniques.

Nos recherches bibliographiques, nous ont permis de découvrir une quinzaine de cas comparables.

Cela nous a donné l'occasion d'examiner la physiopathologie de ces accidents, et surtout le rôle de la cortisone dans la régulation du métabolisme calcique.

I

E T U D E - C L I N I Q U E

A) Description des crises

Du point de vue sémiologique, les accès de tétanie observés sous corticothérapie, étaient dans un certain cas typiques, et dans d'autres atypiques. (Tableaux n° 1 et 2)

1°) Crises typiques :

Chez nos malades, dans trois cas seulement le tableau clinique a été celui d'une grande crise absolument caractéristique (observations 1, 2 et 7) dans les trois cas, le signe de Trousseau à chaque fois été mis en évidence d'une manière très nette ; le signe de Chvostek n'a été mis en évidence que dans l'observation n° 7.

2°) Crises atypiques :

Sur les 9 observations du service, dans 5 cas il s'agissait de crises atypiques. La sémiologie était surtout faite de contractures musculaires au niveau des mains (n° 3, 4, 5, 8 et 9). A noter que dans le cas N° 3 les contractures s'accompagnaient de trismus et surtout d'obnubilation avec petits signes électroencéphalographiques. Dans le cas n° 4, un signe de Trousseau très net (après une minute de garrot) à été mis en évidence ; dans le cas n° 5 on notait un signe de Chvostek net. Dans le cas n° 6 la sémiologie était très particulière en effet la malade se plaignait essentiellement de violentes douleurs cervico-brachiales unilatérales apparaissant régulièrement deux heures après l'injection des corticoïdes ; le diagnostic de tétanie n'a finalement été posé qu'après avoir éliminé toute autre cause de névralgies cervico-brachiales et qu'après avoir constaté une contraction surtout nette aux membres inférieurs fixée en équinisme au moment des accès douloureux. On sait que les hémitétanies sont rares, et qu'elles surviennent avec prédilection dans les tétanies neurogènes. Il existe cependant dans la littérature,

quelques observations de tétanie parathyroéprive ayant débuté par des crises hémicorporelles, assez comparables à celles de notre malade ().

Dans toutes ces observations où la sémiologie était fruste ou atypique, nous avons pensé pouvoir affirmer le diagnostic de tétanie en raison de la mise en évidence habituelle d'un signe de Trousseau, et surtout en raison de l'effet, qui dans tous les cas a été extrêmement net, de l'injection intraveineuse de gluconate de calcium. Par exemple dans l'observation n° 6, où l'hématétanie était rythmée par l'injection intraveineuse de corticoïdes (régulièrement 2 heures après), la malade chez laquelle on avait essayé pendant plus d'un mois tous les antalgiques y compris les opiacés, a immédiatement déclaré que l'injection de calcium était enfin le traitement actif, et grâce à une thérapeutique spécifiquement hypercalcémiante, on a pu poursuivre la corticothérapie pendant plusieurs mois ^{sans} chute des accidents tétaniques.

Il n'a pas été possible, vue l'état habituellement grave de nos malades, de confirmer le diagnostic de tétanie par électromyographie, mais les signes cliniques et l'effet de calcithérapie intraveineuse ne laissent aucun doute sur la réalité de la tétanie confirmée du reste par la biologie.

Sur les 15 observations de tétanie sous corticothérapie qu'on a pu retrouver dans la littérature, dans 14 cas, la sémiologie était très typique, dans un cas de symptomatologie était fruste : crampes au niveau des mains avec tendance à la position de main d'accoucheur.

B) Circonstances d'apparition

1) La corticothérapie (tableau n° 2 et 4)

a) NATURE ne semble pas intervenir dans le déterminisme des crises tétaniques, que ce soit dans nos observations ou dans celles que l'on a relevé dans la littérature, pratiquement toutes les familles de corticoïdes, de même que l'A. C. T. H. ont été employés, il ne semble pas possible de reconnaître un groupe comme plus spécifiquement tétanigène.

b) VOIE D'ADMINISTRATION pour nos malades, excepté le cas n° 7 avaient reçu des corticoïdes per os et par voie veineuse avant de présenter les accidents tétaniques le malade n° 7 n'avait reçu qu'un traitement buccal.

c) DOSES Chez nos 9 malades les doses de corticoïdes étaient assez élevées, excepté le n° 7 qui ne recevait que 30 mg de prednisone par jour. La dose journalière, de même, la dose totale ne semblent pas intervenir de manière absolue, bien que les dosologies élevées soient le plus souvent en cause, ceci est confirmé par la littérature.

d) DUREE DU TRAITEMENT avant l'apparition des premières manifestations tétaniques.

- Ce temps, comme le montre le tableau n° 2 et 4 est extrêmement variable.

- Chez notre malade n° 8, c'est le lendemain même de l'injection intraveineuse de corticoïdes qu'apparut la crise de tétanie (ce malade avait reçu un traitement cortisonique mais plusieurs semaines auparavant)

- Chez notre malade n° 2, les corticoïdes avaient été bien supportés pendant 3 ans avant qu'apparaissent les premières manifestations.

- On retrouve les même conclusions dans la littérature.

2°) Le Terrain (tableaux n° 1 et N° 3)

a) AGE DU MALADE il n'intervient pas. Chez nos malades l'âge s'étendait de 25 à 68 ans. Crislain (28) a décrit un cas de tétanie cortisonique chez un petit enfant.

b) SEXE me semble pas intervenir

c) MALADIE TRAITEE PAR LA CORTICOTHERAPIE nos malades étaient respectivement atteints de maladie de Hodgkin, de réticulose maligne, de sarcome initialement splénique, d'anémie hémolytique acquise, de purpura nécrotique. L'affection dont souffraient nos malades n'avait aucune raison d'entraîner des troubles du métabolisme phosphocalcique.

d) FACTEURS FAVORISANTS (tableau n° 2 et n° 4)

- Dans les 15 observations que nous avons pu retrouver dans la littérature, on peut noter chez 4 malades des antécédents de tétanie (idiopathique

ou postopératoire) et chez les 6 autres des troubles intestinaux (sprue, colite ulcéreuse, diarrhées) tableau n° 3. De nombreux auteurs accordent un rôle important à ces antécédents de tétanie ou à ces troubles digestifs, comme facteurs favorisants.

-Par contre chez nos 9 malades, aucun n'avait des antécédents de tétanie, aucun n'avait été thyroïdectomisé, et rien ne permettait chez eux de suspecter une atteinte directe des parathyroïdes par hémorragie ou une localisation parathyroïdienne de leur maladie. Il est naturellement impossible d'éliminer formellement chez eux une spasmophilie constitutionnelle antérieure jusqu'ici latente, mais même si c'était le cas, on retomberait sur le problème du rôle révélateur et aggravant de la corticothérapie.

TABLEAU n° 1

OBSERVATION	AGE	CLINIQUE	SIGNE DE TROUSSEAU	SIGNE DE CHVOSTEK
MALADIE TRAITEE	SEXE			
1- Ré ticulose maligne avec pancytopénie	38 ans Masc.	Plusieurs crises typiques	+	0
2- Hodgkin Bacillose pulm. Kala-Azar	25 ans Masc.	Une grande crise typique	+	0
3- Hodgkin	26 ans Masc.	deux crises atypiques Trimus et obnubilation	0	0
4- Réticulose splénique	30 ans Masc.	crampes des mains	0	+
5- Erythroleucocytose avec pancytopénie	68 ans Masc.	crampes des mains	0	+
6- Hemolyse lors d'un leucosarcome	44 ans Fem.	crises hémittétiques douloureuses rythmées par la corticothérapie	0	0
7- Purpura nécrotique cryoglobulinémique	36 ans Masc.	grande crise typique	+	+
8- Lymphose	60 ans Masc.	crampes des mains pendant toute la durée du traitement	0	0
9- Leucose aigue paramyeloblastique	58 ans Masc.	crampes des mains rythmées par la corticothérapie	0	0

T A B L E A U n° 2

OBSERVATION	CORTICOIDES EMPLOYES	DOSE JOURNALIERE	F. Favorisant
		- Temps de latence -	
1	Hedrocortisone	- 40 - 160 mg. - <u>110 jours</u>	0
2	Deltacortisone et médroc ortisone	- 80 mg. cure discon- tinue - <u>3 ans</u>	0
3	Deltahydrocortisone A. C. T. H.	- 30 - 80 mg. - 40 mg. tous les deux jours - <u>21 mois</u>	0
4	Deltahydrocortisone	- 80 mg. par jour - <u>3 semaines</u>	0
5	Deltahydrocortisone Betametasone	- 80 - 120 mg. - <u>80 jours</u>	0
6	Deltahydrocortisone Betamethasone	- 60 - 80 mg. - 40 mg. - <u>45 jours</u>	0
7	Prednisone	- 30 mg. - <u>15 jours</u>	0
8	Betamethasone	- 80 mg./ jour - <u>1 jour</u>	0
9	Methyprednisone	- 40 - 160 mg. - <u>3 mois</u>	0

TABLEAU n° 3

AUTEUR	MALADIE TRAITEE	SEXE	CLINIQUE	TROUSSEAU	CHVOSTEK
		AGE			
BIGUET	Polyarthrite chronique	Fem. 52 ans	Tétanie typique	+	+
BENMUSSA	Asthme	Masc. 20 ans	crise typique		
COLCHER	3 cas de SPRUE		crises typiques		
COSTE	Mal d'Addison	Masc.	crise typique	+	+
DE S EZE	- Polyarthrite	Masc.	Crise typique	+	+
	- rechute	21 ans	crise atypique		
GRISLAIN	néphrose	enfant	crise typique		
KAHN	Arthrite	Fem. 38 ans	3 crises typiques	+	+
MOHLIG et	1- arthrite	F. 51	crise typique	+	+
STEINBACH	2- Myasthénie		crise typique	+	+
	3- Sprue non tropicale				
ROELSEN	1- Addison	F. 65	Crise typique	+	+
	2- insuffisance surrénale	F. 78	crise typique		
STEINBACH	colite ulcéreuse		crise typique		

T A B L E A U n° 4

AUTEURS	CORTICOÏDE EMPLOYÉ	-DOSE JOURNALIERE - TEMPS DE LATENCE	FACTEURS FAVORISANTS
BIGUET	: A. C. T. H. cortisone : Deltacortisone : A. C. T. H.	: : - 30 mg. 3 semaines : - 40 mg. 5 jours	: : tétanie : idiopathique
BENMUSSA			
COLCHER	: A. C. T. H. : cortisone		: affection intesti- : nale sprue
COSTE	: Desoxycortisone : DOCA		
DE SEZE	: A. C. T. H.		
GRISLAIN	: A. C. T. H. : cortisone		
KAHN	: prednisone	: 40 mg. 1 semaine	: Thyradectomie
MOHLIG et	: 1- Cortisone : 2- Desoxycortisosté- : rone	: 50 mg. 1 semaine	: tétanie postopé- : ratoire
STEINBACH	: 3- Cortisone	: 100 mg.	: tétanie
ROELSEN	: 1- Cortisone + DOCA : 2- Hydrocortisone : cortisone	: : 87 mg.	: tendance diarrhée : diarrhée
S TEINBACH	: Cortisone + A. C. T. H.		: colite ulcéreuse

II

B I O L O G I E

I°) Dans nos 9 observations, qu'i n'ont malheureusement pas pu être étudiées en détail, on retrouve :

- 5 cas d'hypocalcémie franche (observations n° 1, 2, 3, 5, 6.

- 4 cas d'hypocalcémie modérée (entre 80 et 87 mg/l)

Observations n° 4, 7, 8, e t 9. A nter que dans les cas 4, 8, et 9, la symptomatologie des crises de tétanie a été fruste.

- A noter également que dans l'observation n° 2 en plus de l'hypocalcémie on notait une alcalose hypokaliémique ; dans le cas n° 1, une hypomagnésie accompagnait l'hypocalcémie. (Tableau n° 5)

II°) Dans la littérature sur les 15 observations que nous avons analysées, on retrouve dans tous les cas une hypocalcémie plus ou moins prononcée. Dans quatre cas, (deux décrit par ROELSEN et deux autres par COLCHER) existe également une alcalose métabolique hypokaliémique. (Tableau n° 6)

T A B L E A U n° 5

OBSERVATION	DATE	Ca mg%	Mg mg/l	K mEq/l	RA vol%
n° 1	5 octobre 10 octobre 17 octobre	72 66 95	8	3,64	64
n° 2	13 décembre 19 décembre	62 76	19	2,5 4,2	95 83
n° 3	21 décembre 6 janvier	84 75	28	3,7 3,5	58 61
n° 4	29 septembre	86	23		
n° 5	20 mai 25 mai	83 78	30		
n° 6	1 septembre	60		4,9	59
n° 7	11 novembre	86			
n° 8	9 mai	82			
n° 9	11 janvier	87		3,9	

T A B L E A U n° 6

	: Ca mg %	: Ca mg %	:	:
AUTEURS	: pendant la	: en dehors	: K meg	: DIVERS
	: crise	: de la crise	:	:
	:	:	:	:
BIGUET	: non dosé:	:	:	:
	: mais QT	:	:	:
	: augme nté	: 106 mg	: 4 meg	:
	: l'E. C. G.	:	:	:
	:	:	:	:
BENMUSSA	: 60 mg	:	:	:
	: 62 mg	: 114	:	:
	:	:	:	:
COLCHER	: diminuée	:	: diminuée	:
	:	:	: dans 1 cas	:
	:	:	:	:
COSTE	:	: 106 mg	: normal	: RA = 65 v ol
	:	:	:	:
DE SEZE	: 58 mg	:	:	:
	:	:	:	:
GRISLAIN	: diminuée	:	:	:
	:	:	:	:
KAHN	: 53 mg	: 71 - 80 mg	:	: Phosphorémie
	:	:	:	: à 7,7 mg
	:	:	:	: pendant la crise
	:	:	:	:
MOEHLIG et	: 1- 83 mg	:	:	:
STEINBACH	: 2- 80 mg	:	:	:
	:	:	:	:
ROELSEN	: 1- 42 mg	:	: 2,1 meg	: Hypochlorémie
	: 2- 80 mg	:	: diminuée	: Hypochlorémie
	:	:	:	:

I I I

PHYSIOPATHOLOGIEA) PERTUBATIONS HUMORALES RESPONSABLES DE LA TETANIE AU COURS DE LA CORTICOTHERAPIE.1°) L'HYPOCALCEMIE

- La tétanie déclenchée par la corticothérapie semble avant tout due à une hypocalcémie.

- Comme nous le montre l'étude biologique des différentes observations, sur le plan métabolique la baisse du calcium plasmatique paraît être l'élément prédominant. C'est l'opinion de la plupart des auteurs qui après avoir rapporté des cas de tétanie sous corticothérapie se sont intéressés à la pathogénie de ces crises. BIGUET, BENMUSSA, KAHN, DE SEZE, LICHTWITZ, MOHLIG, STEINBACH, GRISLAIN, COSTE.

- Pour ROELSEN et COLCHER, c'est l'alcalose métabolique hypokaliémique qui, associé à l'hypocalcémie est responsable de ces crises de tétanie.

- Nous nous sommes demandés si cette HYPOCALCEMIE ne tirait pas son origine d'un facteur autre que la corticothérapie. Certain des malades étaient perfusés assez abondamment au moyen de sang conservé, mais nous pensons pouvoir exclure le rôle du citrate de soude de la solution anticoagulante : le risque de tétanie n'existe ici que si les transfusions sont vraiment massives, et surtout les accidents tétaniques de nos malades sont survenus sans aucun rapport avec les transfusions.

- L'absence d'azotémie permet aussi d'éliminer l'hypocalcémie de l'insuffisance rénale, qui du reste n'a pas de traduction clinique en raison de l'acidose associé.

- La CORTICOTHERAPIE a donc une ACTION DIRECTE sur le METABOLISME CALCIQUE.

2°) De nombreux faits clinique ou expérimentaux prouvent l'action de la cortisone sur le métabolisme du calcium.

a) Les ostéoporoses cortisoniques, montrent que l'os est sensible aux corticoïdes, ceux-ci agissant probablement indirectement par défaut d'anabolisme protéique et trouble de l'activité des éléments cellulaires et de la substance fondamentale de l'os.

b) Dans la maladie d'Addison :

LEEKSMAN et DE GRAEFF ont trouvé chez des addisonniens pendant ou précédant les crises d'insuffisance surrénale aigue une augmentation de calcium dans le plasma.

FORBES a rapporté le cas d'un malade porteur d'une hypoparathyroïdie, quelques mois plus tard apparition d'une maladie d'Addison, le calcium sérique préalablement bas s'est alors normalisé, la thérapeutique de remplacement de l'insuffisance surrénalienne a fait réapparaître l'Hypocalcémie.

Il y a 50 ans déjà que GULEKE avait établi le fait que les surrénales jouaient un rôle dans l'homéostasie calcique : la surrénalectomie avait amélioré un cas d'hypoparathyroïde tétanigène. En 1927, TAYLOR et GAVEN ont démontré que la surrénalectomie pratiquée sur 36 rats, ceci est d'ailleurs confirmé par les expériences de ROGOFF et STAWART qui par surrénalectomie chez les chiens provoquent une hypercalcémie notable, avec une hypertrophie des parathyroïdes.

SPRAGUE, en 1953, en traitant des malades porteurs de maladie de CUSHING par surrénalectomie subtotale, voit apparaître 10 à 12 jours après l'intervention, alors qu'il avait stoppé le traitement cortisonique, un syndrome clinique fait de nausées, de vomissement, signant hypercalcémie retrouvée biologiquement assez prononcée, la reprise des corticoïdes provoque une normalisation de la calcémie et la disparition des signes cliniques.

PETERSEN (51) a décrit récemment deux cas de maladie d'Addison avec hypercalcémie importante et hypercalciurie.

c) Dans la maladie de Cushing.

MORNEX et GUINET (47), ont publié l'observation d'une femme porteur d'une maladie de Cushing cliniquement typique, due à une hyperplasie bilatérale des surrénales, avec alcalose métabolique, le lendemain du test de Thorn pratiqué par l'injection intra-veineuse d'A. C. T. H., la malade a présenté une crise de tétanie typique avec Trousseau et Chvostek positifs, la calcémie pratiquée était à 72 mg/l, ce syndrome tétanique a persisté 36 heures.

d) Dans les hypercalcémie.

- La cortisone est très utile dans le traitement des hypercalcémie, CONNOR(12) a traité par les corticoïdes 23 sujets qui présentaient une hypercalcémie due soit à une intoxication à la vitamine D, soit à une sarcoïdose. Dans 20 cas le traitement a eu un effet spectaculaire : normalisation de la calcémie. WALSER (68) obtient les mêmes résultats excepté dans les cas où l'hypercalcémie était due à une hyperthyroïdie, de même MYERS et LAURENCE (49).

- De même dans l'observation de VIALLA (67).

3°) ROLE EVENTUEL DE L'ALCALOSE METABOLIQUE HYPOKALIEMIQUE.

- Dans notre observation n° 2, l'hypocalcémie s'accompagne d'une alcalose hypokaliémique.

- ROELSEN (53) a décrit à ce sujet 2 cas :

1= Chez une femme de 65 ans présentant une insuffisance surrénalienne avec tendance à la diarrhée, on instaure la thérapeutique suivante : cortisone, extraits cortico-surrénaux et DOCA, sous ce traitement on voit apparaître une alcalose hypokaliémique et hypochlorémique. L'admission de potassium par voie buccale provoque une crise de tétanie avec hypocalcémie à 42 mg/l.

2= Chez une femme de 74 ans présentant une diarrhée sévère, le traitement, cortisone plus DOCA, fait apparaître une alcalose maximale, du fait d'une hypokaliémie qui s'accompagnait de troubles électrolytiques on donne à cette malade du potassium par la bouche, ce qui provoque l'apparition d'une tétanie atypique.

- COLCHER (11), traitant 8 cas de sprue primaire par la cortisone observait 3 cas de tétanie, et dans ces 3 cas une alcalose hypochlorémique accompagnait l'hypocalcémie.

Ces deux auteurs accordent du point de vue pathogénique une importante place à l'alcalose métabolique hypokaliémique et hypochlorémique dans le déterminisme de ces crises de tétanie.

- ALBEAUX-FERNET, BUGARD et ROMANI, ont démontré que la déplétion potassique que conditionne l'A. C. T. H. et les corticoïdes à un degré variable pour chacun d'eux, va de pair avec une hypoexcitabilité neuro-musculaire ce qui est l'inverse de ce qu'on observe dans les états spasmophiliques ou tétaniques, donc à première vue il ne semble pas que le potassium ait un rôle dans le déterminisme des crises de tétanie provoquée par les corticoïdes. En réalité ceci n'est pas formel, car il existe comme DARROW l'a démontré en 1950 et comme Klotz, ISRAËL, et TCHOUDROUTSKY l'ont récemment rappelé (1956). Cette possibilité qui paraissait en opposition avec les données classiques a été expliquée par DARROW, qui a montré que la perte primitive du potassium par voie digestive ou rénale comme le réalise d'ailleurs l'hormonothérapie cortisonique, aboutit à une fuite rénale d'ions chlore, car ceux-ci ne sont réabsorbés que si la Kaliémie est normale. L'hypokaliémie conduit donc à une élévation dans l'organisme du rapport Na/Cl, donc à une alcalose qui est parfois très marquée. L'alcalose est un facteur éminemment tétanigène, elle peut l'être par deux mécanismes qui se conjuguent, soit en modifiant le taux d'ionisation du calcium, soit en modifiant l'équilibre de LOEB.

- DEBRE et collaborateurs (15), ont rapporté deux cas de tétanie chez des enfants présentant une alcalose hypokaliémique due à des vomissements.

- SPRAGUE (61), a démontré que l'A. C. T. H. et la cortisone provoquaient une alcalose hypopotassémique similaire à celle de la maladie de Cushing.

- CONNOR (12) signale des crises de tétanie lors d'un syndrome d'hyperaldostéronisme primaire avec hypokaliémie, de même la maladie de HORNEX.

Chez les deux malades de ROELSEN, c'est l'injection de potassium

qui a déclenché la crise de tétanie. Depuis 1949, avec les travaux de ENGEL, MARTIN, et TAYLOR qui ont montré qu'une crise de tétanie peut être déclenchée dans les états d'hypocalcémie avec alcalose hypokaliémique par l'injection de potassium. L'hypokaliémie protège l'organisme contre l'hypocalcémie, lorsqu'on corrige l'hypokaliémie sans assurer en même temps la recharge en calcium on provoque la crise.

Au total, l'alcalose hypokaliémique peut concourir, au cours de la corticothérapie à déclencher des crises de tétanie, mais il ne s'agit que d'un facteur aggravant, l'hypocalcémie restant au premier plan.

4°) EN CONCLUSION :

Bien que le rôle de l'alcalose hypokaliémique et l'hypochlorémique soit dans certains cas indiscutable, c'est surtout l'hypocalcémie, qui est à l'origine de crises de tétanie observées lors des traitements cortisoniques.

Aussi nous avons recherché si des hypocalcémies ne pouvaient s'observer chez des sujets soumis à une corticothérapie intensive, ceci en dehors de toute manifestation tétanique associée.

Chez 26 malades, recevant en moyenne 80 mg par jour de médrocortisone intraveineux, depuis plus d'un mois, nous avons pu mettre 7 fois en évidence un abaissement net de calcémie. (Tableau n° 7).

Comme plusieurs de nos malades présentaient régulièrement trois heures après l'injection intra-veineuse de corticoïdes leurs manifestations tétaniques, nous avons recherché si la calcémie (Tableau n° 8) ou si la magnésie (Tableau n° 9) était modifiées trois heures après l'injection de corticoïdes. Les résultats ont été négatifs, par contre nous avons trouvé dans les mêmes conditions un abaissement de la phosphorémie. (Tableau n° 10).

TABLEAU n° 7

CALCEMIE AU COURS DE LA CORTICOTHERAPIE

INTRAVEINEUSE PROLONGEE

CALCEMIE en ng/l	DIAGNOSTIC	DOSE (médrocortisone)	DUREE du traitement
96	Hogkin	80 mg	1 mois
92	Lymphose	80 mg	5 semaines
97	sarcome	160 mg	1 mois
90	Hodgkin	80 mg	15 jours
94	Hodgkin	80 mg	3 mois
76	Hodgkin	80 puis 160 mg	2 mois
98	Lympho-réticulose	80 mg	7 semaines
95	Myéloïde	80 mg	6 semaines
88	en acutisation	160 mg	3 mois
92	Myéloïde	80 mg	5 semaines
96	leucémie aiguë	80 puis 40 mg	3 mois
98	Lymphose	60 mg	3 mois
97	Thrombopénie	60 mg	3 semaines
101	Thrombopénie	40 mg	15 jours
99	Hémolyse	60 mg	6 semaines
97	Hémolyse	40 mg	2 mois
94	Myélome	120 mg	1 mois
90	Réticulose malig.	160 mg	3 semaines
103	Lymphose	80 mg	3 semaines
100	Lymphose	40 mg	1 mois
98	Leucémie aiguë	80 mg	15 jours
89	Leucémie aiguë	120 mg	15 jours
90	Aplasie	60 mg	1 mois
89	Réticulose malig.	120 mg	15 jours
93	Réticulose malig.	120 mg	15 jours
94	Leucémie aiguë	60 mg	1 mois

T A B L E A U n° 8

CALCEMIE APRES CORTICOIDES INTRAVEINEUX

Avant injection (mg/l)	:	3 h après injection (80 mg de médro-)	:	Variation en mg/l
101	:	106	:	+ 5
99	:	101	:	+ 2
96	:	97	:	+ 1
92	:	100	:	+ 8
94	:	92	:	- 2
90	:	87	:	- 3
103	:	98	:	- 5
99	:	98	:	- 1
100	:	98	:	- 2
91	:	93	:	+ 2
84	:	83	:	- 1
100	:	96	:	- 4
94	:	93	:	- 1
100	:	95	:	- 5
98	:	97	:	- 1
89	:	89	:	0
90	:	93	:	+ 3
100	:	100	:	0
89	:	87	:	- 2
95	:	93	:	- 2
93	:	93	:	0
94	:	95	:	+ 1
101	:	104	:	+ 3

T A B L E A U n° 9

MAGNESEMIE APRES CORTICOIDES INTRAVEINEUX

Avant injection (mg/l)	:	3 heures après injection	:	Variation en mg/l
23	:	25	:	+ 2
19	:	20	:	+ 1
22	:	24	:	+ 2
28	:	18	:	-10
19	:	20	:	+ 1
25	:	25	:	0
23	:	25	:	+ 2
26	:	25	:	- 1
26	:	24	:	- 2
40	:	41	:	+ 1
23	:	22	:	- 1
22	:	25	:	+ 3
33	:	30	:	- 3
25	:	26	:	+ 1
23	:	23	:	0
24	:	25	:	+ 1
25	:	25	:	0

T A B L E A U n° 10

PHOSPHOREMIE après CORTICOIDES INTRAVEINEUX

Avant corticoïdes I. V.	3 heures après corticoïdes I. V. (80 mg de médro - cortisone)	Variation en % d u chiffre initial
4	30	- 30 %
48	31	- 35 %
36	26	- 30 %
24	28	-
21	18	- 14 %
37	40	-
45	32	- 29 %
66	60	- 9 %
50	38	- 24 %
36	27	- 25 %
77	77	0 %
39	41	+ 5 %
25	26	+ 4 %
45	41	- 9 %
36	36	0 %
27	27	0 %
26	22	- 15 %
41	39	- 5 %
20	21	-
30	24	- 20 %
28	24	- 14 %
27	25	- 7 %
40	37	- 7 %
		+ 5 %

B °) PAR QUEL MECANISME LES CORTICOIDES PROVOQUENT - ILS UNE HYPOCALCEMIE ?

Plusieurs hypothèse sont possibles, nous les envisageons successivement.

1°) PEUT-ON PARLER D'UN ANTAGONISME ENTRE PARATHORMONE ET CORTICOIDES ?

La calcémie est une constante biologique, dont le mécanisme régulateur essentiel est représenté par l'hormone parathyroïdienne, les corticoïdes abaissant la calcémie, on peut se demander si ils ne se comportent pas comme des antagonistes de la parathormone.

a) Preuves cliniques et expérimentales.

Dès 1908, EPPINGER, FALTA, et RUDINGER avaient parlé d'un antagonisme parathyroïdes-surrénales, après avoir observé une diminution de la tolérance aux hydrates de carbone après parathyroïdectomie.

GULEKE, IL y a 50 ans, après avoir observé, comme nous l'avons déjà vu une amélioration d'un cas de tétanie hypoparathyroïdienne par surrénalectomie, en avait déduit un antagonisme entre ces deux glandes.

SCHOOR et ROGOFF (60) avec une connaissance plus poussée des fonctions du cortex surrénalien, établirent comme possible l'existence d'un tel antagonisme ; ils avaient remarqué que les troubles provoqués sur la calcification des incisives de rats par une surrénalectomie étaient semblables à ceux provoqués après administration de parathormone. De plus ROGOFF et STEWART (54) trouvèrent une hypocalcémie considérable chez des chiens surrénalectomisés et une hypertrophie réactionnelle des parathyroïdes.

SCHELLING (59) a observé que les effets d'un surdosage aigu en parathormone sont semblables à ceux de l'insuffisance surrénalienne quant au métabolisme de l'eau et des métaboliques.

L'observation de FORBES (23) dont nous avons déjà parlé est également démonstrative.

ELIEL et ses collaborateurs (21) ont rapporté deux observations particulièrement intéressantes. Il s'agissait de deux femmes qui présentaient une hypoparathyroïdie tétanigène post opératoire (thyroïdectomie subtotale). Toutes deux avaient arrêté leur thérapeutique substitutive, et de ce fait présente des crises de tétanie. ELIEL a pratiqué son expérience de manière suivante : dans un premier temps (période de contrôle) il rééquilibre l'hypoparathyroïdie et pratique des dosages de calcium et de phosphore dans le sang et les urines ; dans un deuxième temps, tout en continuant la thérapeutique de remplacement, il soumet ces deux malades aux corticoïdes, et refait les mêmes bilan biologiques. Dans les deux cas la thérapeutique cortisonique entraînent des modifications biologiques qui signent une augmentation du degré d'hypoparathyroïdisme.

Les corticoïdes contrecarrent donc les effets des extraits parathyroïdiens.

b) Mécanisme de cet antagonisme ?

I -) S'agit-il d'une inhibition de la sécrétion de parathormone ou d'une dégradation excessive de cette substance.?

ELIEL (22) et collaborateurs ont déterminé sur plusieurs malades l'excrétion urinaire de la parathormone. Ils ont démontré que les corticoïdes ne modifiaient pas cette excrétion. Ce dosage a été notamment pratiqué chez une des malades hypoparathyroïdienne dont nous avons parlé, pendant la période de contrôle l'élimination urinaire de parathormone se chiffrait à 38 USP par jour. Sous traitement cortisonique un nouveau dosage s'élevait à 40 USP par jour. Ces travaux prouvent donc que l'hormone parathyroïdienne n'est pas dégradée par les corticoïdes, et que sa sécrétion n'est pas modifiée.

II -) Les corticoïdes contrecarrent-ils la parathormone au niveau de ses différents points d'action à la périphérie ?

ELIEL pense effectivement que les corticoïdes contrecarrent les effets de la parathormone au niveau de ses points d'action osseux, rénal et intestinal. Nous consacrerons un chapitre à chacun de ces points.

Bien que le mécanisme biochimique de l'action de la

parathormone soit encore inconnu, des travaux assez récents prouvent qu'il peut intéresser dans certains cas le transport du calcium et du phosphore par les mitochondries. La vitamine D joue certainement un rôle associé.

a) - Rôle des mitochondries ;

DELUCA et collaborateurs ont démontré que les mitochondries rénaux fixaient le calcium en présence d'ions magnésium et d'ATP. La relibération de ce calcium est stimulé par la vitamine D et par la parathormone, cette dernière n'étant active qu'en présence de la vitamine D.

Il a été démontré également que l'hormone parathyroïdienne stimulait l'absorption par les mitochondries hépatiques de rats des phosphates inorganiques. Ceci a été démontré également chez des rats porteurs d'une avitamine D.

On ne sait si les corticoïdes s'opposent à l'effet de parathormone sur la fixation du calcium par les mitochondries. Plusieurs actions des corticoïdes sur le métabolisme des mitochondries ont été notés. En particulier, B LECKER et WHITE se sont rendu compte qu'un grand nombre de corticoïdes retardaient l'activité de l'ATP au niveau des mitochondries hépatiques et de ceux des cellules lymphosarcomateuses.

b) - Rôle de la vitamine D.

Les nombreuses similitudes d'action qui existent entre la parathormone et la vitamine D, ont permis à certains auteurs de parler d'interaction de ces deux substances (TAYLOR, WELD et SYKES). En fait, les effets ne sont pas toujours concordants. Leurs actions sur la calcémie sont comparables, la vitamine D est un des traitements de l'hypoparathyroïdie, et inversement une hypersécrétion parathyroïdienne semble bien s'établir lors de l'avitaminose D. De même pour l'absorption intestinale du calcium ces deux substances sont synergiques. SCHACHTER, comme nous le verrons ultérieurement, pense qu'au niveau de l'intestin la parathormone agit par l'intermédiaire de la vitamine D.

- Faits cliniques ou expérimentaux :

+ L'injection d'extraits parathyroïdiens à des rats en avitaminose D, n'élève pas la concentration sanguine en calcium et en citrates, alors que chez des animaux riches en vitamine D, on observe une élévation de ces constituants après administration de parathormone.

+ De nombreux auteurs utilisent les corticoïdes dans le traitement des hypervitaminoses D.

+ CONNOR et collaborateurs (12); dans 23 cas d'hypercalcémie traitée par la cortisone, obtiennent 20 fois une regression spectaculaire. Chez 20 malades l'hypercalcémie était due soit à une sarcoïdose, soit à une intoxication vitaminique D. Dans les trois cas où la cortisone a été un échec c'est une hyperparathyroïdie. Certains auteurs considèrent que, les corticoïdes constituent un test pour déterminer l'étiologie d'une hypercalcémie. De même dans certains cas d'hypercalcémie, les corticoïdes peuvent être employée avec succès. (SALLE 58).

+ VERNER (66), a traité par les corticoïdes deux malades intoxiquées par la vitamine D, qui présentaient une hypercalcémie à 135 et 144 mg par litre. Le retour à la normale de la calcémie se fait en 13 jours.

- Peut-on parler d'un antagonisme corticoïdes vitamine D ?

De part leur structures similaires, il est possible que les corticoïdes contrecarrent la vitamine D. Ceci a permis à certains auteurs et en particuliers à ELIEL de penser que l'inhibition de la vitamine D est le mécanisme par lequel les corticoïdes agissent sur la fixation et le transport du calcium et interfèrent avec la parathormone au niveau de ses différents points d'action.

La manière dont la vitamine D intervient sur le métabolisme phosphocalcique est encore discuté. ANDERSON (1) invoque une action compétitive de la cortisone et de la vitamine D sur un processus métabolique précis. D'autres auteurs qu'elles ne s'opposent pas de manière directe, et pour eux il s'agirait d'une action opposée sur une même phase de transit calcique.

2°) ACTION DES CORTICOIDES SUR L'ABSORPTION INTESTINALE DU

CALCIUM.

A-9) Les corticoïdes provoquent une augmentation du calcium dans les selles.

LICHTWITZ et ses collaborateurs l'ont démontré, chez une femme présentant une ostéoporose de la ménopause, le traitement cortisonique provoque une augmentation de 320 mg par jour de l'élimination du calcium dans les selles. Chez autre malade atteinte de la même affection que la précédente sous corticothérapie le calcium fécal passe de 620 à 830 mg. Chez un acromégale présentant une ostéopose, l'injection quotidienne de 150 mg de cortisone fait passer de 810 à 4200 mg l'élimination fécale journalière de calcium. Bien entendu dans les 3 cas l'apport calcique alimentaire était constant.

SOFFER (62) a montré que l'injection d'ACTH, dans une maladie de Cushing, provoque une augmentation de calcium dans les selles.

ELIEL, trouve également chez ses malades, que les corticoïdes augmentent l'élimination fécale du calcium.

B-) Est-ce une insuffisance d'absorption ou excès d'élimination ?

Cette augmentation du calcium dans les selles sous la corticothérapie, peut-être due soit à une diminution de l'absorption intestinale du calcium alimentaire, (calcium exogène), soit à un excès d'élimination intestinale du calcium osseux (calcium endogène).

Il a été pendant longtemps difficile de déterminer dans le calcium fécal, la part qui revenait au calcium exogène, de celle revenant au calcium endogène. LICHTWITZ chez son malade acromégale, a fait une très intéressante expérience grâce au calcium 45. nous avons vu que chez ce malade, la corticothérapie provoque une augmentation de l'élimination fécale du calcium se chiffrant à 3320 mg par jour. Or l'apport alimentaire de calcium s'élevait à 1150 mg par jour. Cette ne peut donc s'expliquer que par une augmentation de l'élimination intestinale du

du calcium endogène. SOFFER pense de même.

A contrepartie MILHAUD et REMAGEN (45) ont expérimentalement démontré chez le rat que l'augmentation du calcium fécal sous corticothérapie est due plus à une diminution de l'absorption intestinale qu'à une augmentation de l'élimination du calcium endogène.

De même STOECK et PETERSON (64) ont fait à ce sujet des expériences sur le rat. Ils ont montré qu'après parathyroïdectomie, l'hydrocortisone diminue l'apparition dans le sang périphérique du calcium administré par voie buccale. Ceci ne se produit pas sur des rats normaux. Si le calcium est injecté par la voie veineuse, l'hydrocortisone est sans action, ce qui prouve que les corticoïdes ont une action sur l'absorption intestinale du calcium. Dans les expériences faites sur les anses intestinales isolées, ces auteurs obtiennent les mêmes résultats. De plus ces auteurs ont montré que l'ablation des parathyroïdes chez des rats provoque une hypocalcémie qui est considérablement aggravée par l'administration d'hydrocortisone, cette aggravation n'est pas obtenue si on soumet les rats à un régime calciprive pendant 10 jours avant d'administrer le corticoïde. En l'absence de calcium dans l'alimentation, l'action déplétive des corticoïdes semble impossible à obtenir.

L'administration de cortisone augmente peut-être l'élimination du calcium endogène, mais elle diminue surtout l'absorption intestinale du calcium alimentaire.

C-) Preuves cliniques de cette action.

Le traitement cortisonique normalise l'hypercalcémie de la sarcoïdose (ANDERSEN, VIALA). Le calcium fécal qui est diminué dans cette maladie, se normalise sous l'action des corticoïdes. On a démontré que dans la sarcoïdose, l'hypercalcémie enregistrée est imputable à une augmentation de l'absorption du calcium au niveau de l'intestin, dans ces conditions il est logique de penser que les corticoïdes agissent en diminuant cette hyperabsorption.

D-) Mécanisme.

On sait que l'absorption intestinale du calcium se fait par deux mécanismes, l'un actif l'autre passif. C'est sur ce processus actif que se font les régulations physiologiques, c'est sur lui qu'agissent parathormone et vitamine D.

RASMUSSEN et OGATA dans une étude des villosités intestinales in vitro, ont montré que les mitochondries jouaient un rôle important et direct dans ce mécanisme.

Là encore on peut se demander si les corticoïdes :

- + empêchent la fixation du calcium sur les mitochondries,
- + entrent en compétition avec la parathormone ou avec la vitamine D.

3°) ACTION DES CORTICOIDES SUR L'ELIMINATION RENALE DU CALCIUM.

A) Les corticoïdes provoquent une augmentation du calcium dans les urines.

LICHWITZ chez les trois malades dont nous avons parlé, a montré que les corticoïdes augmentaient l'élimination du calcium dans les urines. (cette augmentation était de 300 mg par litre chez l'acromégale).

De nombreux auteurs pensent de même (MOHLIG, STEINBACH, KLOTZ...)

B) Mécanisme.

On sait que le rein filtre 10 grammes de calcium par 24 heures et n'en laisse sortir que 150 à 250 mg, la réabsorption tubulaire atteint 98 %.

Une augmentation du calcium dans les urines peut-être due, soit à une diminution de la réabsorption tubulaire, soit à une augmentation de la filtration glomérulaire.

LAAKE (38) a étudié grâce à la cléarence calcique la

réabsorption tubulaire du calcium, chez 16 sujets indemnes de toutes affection endocrinienne mais recevant depuis longtemps une thérapeutique cortisonique à dose filée. Dans 7 cas il note une réduction de la réabsorption tubulaire, qui se normalise d'ailleurs après administration de stéroïdes anabolisants. Cet auteur a fait remarquer que pendant cette période, expérience, le taux du calcium plasmatique et la filtration glomérulaire sont restés normaux.

Les corticoïdes diminuent la réabsorption tubulaire du calcium.

Le mécanisme intime de cette réabsorption est mal connu. La parathormone et la vitamine D jouent un rôle important et là encore on se retrouve devant la possibilité d'une action antagoniste des corticoïdes par rapport à l'une de ces deux vitamines. L'action de la vitamine D et celle de la parathormone, se fait peut-être au niveau des mitochondries, les travaux de DELUCA dont nous avons déjà parlé, montrent que le calcium se fixe au niveau des tubules sur les mitochondries et que sa relibération est stimulée par l'hormone parathyroïdienne cette dernière n'étant qu'en présence de la vitamine D.

De toute manière la corticothérapie ne provoque qu'une augmentation modeste de la calciurie, insuffisante pour être rendue seule responsable d'une hypocalcémie capable de donner une tétanie.

L'inhibition par les corticoïdes de la réabsorption tubulaire est peut-être plus importante en ce qui concerne le phosphore. Ce qui expliquerait peut-être la baisse de la phosphorémie que nous avons constatée trois heures après l'injection de corticoïdes intraveineux (tableau n° 10), et qui nous a intrigués.

4°) MODIFICATIONS DE LA CALCÉMIE SANS PERTURBATION DE LA BALANCE CALCIQUE.

a) Preuves cliniques :

WALSER (68) et ses collaborateurs ont démontré que l'hypercalcémie observée après surrénalectomie chez des chiens ou chez des Addisoniens, est indépendante de l'absorption intestinale, elle se produit même avec un régime calciprive.

MYERS (58) a fait remarqué que dans la maladie d'Addison, le traitement cortisonique normalise la calcémie sans modifier ni l'élimination rénale

3 malades atteint d'un cancer des parathyroïdes avec hypercalcémie, que l'absorption intestinale du calcium ne pouvait être mise en cause.

SALLE (58) dans sa thèse a montré que l'hypercalcémie idiopathique du nourrisson est plus rapidement influencée par la corticothérapie que par un régime dépourvu en calcium.

Tout ces faits montrent donc que les corticoïdes sont capables dans certains cas de modifier la calcémie sans agir sur l'absorption ou l'élimination du calcium.

B) Mécanisme

Comment expliquer cette action des corticoïdes. S'agit-il d'une diminution de l'affinité des protéines plasmatiques pour le calcium, ou d'une hypoprotéïnémie ? S'agit-il d'un déplacement de l'équilibre entre calcium osseux et calcium plasmatique au profit de l'os ?

1°) Modification de l'affinité des protéines plasmatiques pour le calcium ou hypoprotéïnémie.

WALSER (68) a montré que dans l'hypercalcémie de l'insuffisance corticosurrénalienne plusieurs facteurs sont en cause, en particulier une affinité anormale des protéines plasmatiques pour le calcium, qu'il attribue à l'hyponatrémie provoquée par la cortisone. Cet auteur pense que ce mécanisme serait à lui seul responsable de la moitié de l'Hypercalcémie.

MOHLOG et STEINBACH chez leur malade porteur d'une sprue non tropicale observent une hypoprotéïnémie, à laquelle ils attachent une certaine importance. COLCHER a fait les mêmes constatations chez ses 3 malades atteints également de sprue.

Une partie du calcium sanguin étant lié aux protéines plasmatiques, il est possible qu'elle jouent un certain rôle dans l'hypocalcémie de la corticothérapie, mais ce rôle ne peut être que secondaire.

2°) Modification du taux des citrates dans le sang.

Les citrates sériques modifient la solubilité du calcium HARRISSON et AQUELL ont démontré_s que la cortisone diminue le taux plasmatique des citrates, ces derniers pourraient donc jouer un certain rôle dans le déterminisme de l'hypocalcémie.

En fait les expériences de STOECK et PETERSON (64) sur des rats infirment cette possibilité. Par néphrectomie ils abaissent le taux du calcium et des citrates dans le sang, les variations se font dans le même sens. En soumettant ces rats néphrectomisés à la cortisone, le taux du calcium sérique s'abaissent mais le taux des citrates n'est pas modifié. Par contre si on soumet ces rats non pas à la cortisone mais à la parathormone, la calcémie s'élève sans modifications des citrates. il ressort donc de ces expériences que la calcémie n'est pas influencée par le taux de citrates sériques.

Les citrates du sérum n'interviennent vraisemblablement pas dans l'hypocalcémie de la corticothérapie.

3°) Modification de l'équilibre calcium osseux-calcium plasmatique.

Plusieurs auteurs, en particuliers WALSER, MYERS et LAURENCE pensent que les corticoïdes en déplaçant cet équilibre au profit de l'os, provoquent l'hypocalcémie.

PEDERSEN (51), rapporte deux cas de maladie d'Addison avec hypercalcémie. Pour lui la cortisone à un double effet, elle détermine une balance calcique négative, et elle a surtout une action inverse de celle de la parathormone sur l'équilibre calcium osseux-calcium plasmatique.

4°) C O N C L U S I O N S

I-) Comme nous venons de le voir, les corticoïdes peuvent abaisser la calcémie par différents mécanismes.

C'est probablement une combinaison de ces différents mécanismes qui aboutit à l'hypocalcémie observée sous corticothérapie.

II-) Les variations de la calcémie induites par la corticothérapie sont rares, cela doit tenir à une activité parathyroïdienne correctrice. Plusieurs auteurs en particuliers LICHTWITZ, MOHLIG et KAHN affirment que l'action des corticoïdes aux doses habituelles sur le métabolisme du calcium est à elle seule insuffisante pour donner une tétanie. Ils pensent que cet accident ne survient que chez les malades prédisposés.

Les corticoïdes extérioriseraient une hypoparathyroïdie latente.

Chez nos neuf malades nous n'avons retrouvé aucun antécédent (crises antérieures de tétanie, thyroïdectomie, etc...) qui aurait pu nous permettre de suspecter une hypoparathyroïdie méconnue.

Par contre, dans plusieurs observations de la littérature on retrouve de tels antécédents. La malade de BIGUET présentait une tétanie idiopathique, ceux de KAHN et de MOHLIG avaient été thyroïdectomisés.

Les expériences de STOECK et PETERSON confirment ce fait. Les corticoïdes provoquent une hypocalcémie chez des rats hypoparathyroïdiens ou parathyroïdectomisés, ils sont sans action sur des rats normaux.

C) ACTION DIRECTE DES CORTICOIDES SUR L'EXCITABILITE NEUROMUSCULAIRE.

On peut se demander si les corticoïdes administrés par voie intraveineuse n'ont pas une action directe sur l'excitabilité neuromusculaire. Dans nos observations n° 6 et n° 9, on a remarqué que les manifestations tétaniques

étaient rythmées par les injections intraveineuses de corticoïdes, or comme nous l'avons démontré (Tableau n°) trois heures après l'injection de corticoïdes par voie veineuse les dosages de la calcémie sont normaux. Il est donc possible que dans ces deux cas il s'ajoute à l'hypocalcémie existante une hyperexcitabilité neuro-musculaire transitoire et directement induite par le taux sanguin élevé en corticoïdes. Ce n'est qu'une hypothèse, nous n'avons rien retrouvé à ce sujet dans la littérature.

oooooooo

ooo

IV

O B S E R V A T I O N S

Observation n° 1 :

M. Bo... Jean, 38 ans (n° 20 547)

- Hospitalisé à plusieurs reprises pour une réticulose maligne évoluant depuis 8 mois environ, se manifestant :
- + Cliniquement par une asthénie importante, des accès fébriles pseudo-palustre et à l'examen par une splénomégalie.
- + La numération globulaire et la formule leucocytaire font la preuve d'une pancytopenie avec : globules rouges, 1 960 000 ; globules blancs 1 200 ; plaquettes, 82 000.
- + Le myélogramme et la biopsie médullaire confirment le diagnostic de réticulose maligne.
- + Le malade traité par : médrocortisone per os et par voie intraveineuse à doses progressives : 40 mg à 160 mg, par transfusions sanguines vitamine B4 et acide désoxyribonucléique.
- + Au cours de la quatrième hospitalisation, apparaissent, le 23 septembre 1963, des fourmillements diffus dans les membres, et le 24 septembre une crise tétanique typique avec contracture douloureuse des deux mains, réalisant le tableau classique de la "main d'accoucheur". Ces phénomènes cèdent rapidement à l'injection intraveineuse de 1 g de gluconate de calcium. Mais, environ trois heures après l'injection, il persiste un signe de Trousseau, sans que l'on retrouve un signe de Chvostek.
- + Le traitement calcique est poursuivi pendant un mois en raison de la répétition des crises tétaniques.
- + La calcémie est trouvée successivement : le 5 octobre à 72 mg/l, le 10 octobre à 66 mg/l et le 17 octobre à 95 mg/l.
- + Un bilan réalisé le 10 octobre donne les précisions suivantes :
Ca total, 66 mg %₀₀ ; Ca ionisé, 14,5 mg %₀₀ ; Ca non ionisé, 6 mg %₀₀ ; Ca protéique, 46,5 mg %₀₀ ; Mg, 8 mg %₀₀ ; Na, 134,5

- + Donc, il existe une baisse isolée du calcium ionisé et surtout une baisse très importante du magnésium.
- + Grâce au traitement calcique, d'abord par voie parentérale, puis per os, les troubles accusés par la malade ont disparu progressivement, mais il a gardé longtemps des crises de fourmillements dans les membres supérieurs.

-- -- --

Observation n° 2

M. Ta... Jean-Claude, 25 ans (n° 16 970),

a été suivi dans le service du mois d'Août 1960 au 29 décembre 1963. Ce malade a présenté successivement :

1° Une miliaire tuberculeuse avec présence de B. K. à la culture du liquide recueilli par tubage gastrique.

2° Une maladie de Hodgkin à début cervical confirmée par ponction et biopsie ganglionnaire, traitée par radiothérapie, cures de moutarde à l'azote et corticothérapie commencée en Août 1960 delta-cortisone (20 mg/j).

Le 26 mai 1962, récurrence de la miliaire pulmonaire avec granulations du F. O. Le malade est hospitalisé au sanatorium, et à sa sortie, en avril 1963, il subit un traitement associant cobaltothérapie, isoniazide, médrocortisone.

3° Le 15 novembre 1963, une nouvelle hospitalisation est rendue nécessaire par des poussées fébriles pseudo-palustres, avec augmentation du volume de la rate. Une ponction splénique permet de découvrir des Leishmanias intra et extra cellulaires affirmant le diagnostic de Kala-azar, vraisemblablement contracté au cours de vacances dans la région d'Alicante.

Le malade est alors traité par une cure de glucantime, tandis que la corticothérapie est poursuivie : triamcinolone A. C. T. H. : 50 mg/j, puis médrocortisone : 80 mg/j.

Le 13 décembre 1963, au cours de la nuit, se déclenche, sans prodromes, une crise de tétanie typique, cédant rapidement aux calcium intraveineux.

Le 16 décembre, alors que le malade recevait 2 g/j de gluconate de Ca, la calcémie est à 62 mg/l, le magnésium est à 19 mg/l ; le signe de Trousseau se trouve très net. Le 19 décembre, alors que tous les phénomènes cliniques ont disparu, la calcémie reste basse à 76 mg/l. L'ionogramme, réalisé le 16 décembre, donne les résultats suivants : RA : 95 vol. , urée à 0,46 g. Cl : 75 mEq, protéines : 59 g ‰.

Avec le traitement et la rééquilibration, les troubles s'amélioreront, le malade sort du service le 29 décembre 1963 ; il mourra quelques jours plus tard par syncope.

Observation n° 3

M. Dal... Maurice, 26 ans (n° 18 951),

est suivi dans le service depuis le 7 février 1962 pour une maladie de Hodgkin avec localisations cervicales, médiastinales et abdominales. Il a été traité par radiothérapie, cures de moutarde à l'azote, corticothérapie et par vincalencoblastine depuis le 11 novembre 1963.

Ainsi le malade était à un traitement corticothérapique depuis 9 mois : 6-méthyl-delta-hydrocortisone per os et intraveineuse (de 30 à 80 mg/j), puis A. C. T. H. (40 mg/2 jours).

Le 21 décembre 1963 apparaît une contracture du membre supérieur droit, sans phénomènes douloureux associés. La survenue de ce symptôme a été brutale et celui-ci a cédé à l'injection de 3 g de gluconate de calcium IV. La calcémie, faite après traitement, était à 84 mg/l. Six jours plus tard, sous traitement (calcium IV et per os), la calcémie est à 93 mg/l, la RA : 58 vol., urée : 0,37 g, K : 3,7mEq.

Le malade ne présentera plus aucune crise jusqu'au 6 janvier 1964, où va se produire une grande crise de contractures dans les deux membres supérieurs, accompagnée de trismus et d'obnubilation passagère. Peu après la crise, l'examen ne retrouve ni signe de Trousseau ni signe de Chvostek (l'E. E. G. normal permet d'éliminer une comitialité). La calcémie est à 75 mg/l, le magnésium à 28 mg/l, la phosphorémie à 39 mg/l, K : 3,5 mEq, urée : 1,25 g, la RA : 61 vol., Cl : 92 mEq, Na : 132 mEq ; les protéines : 48 g/l.

Le traitement calcique, qui avait été interrompu le 27 décembre et remplacé par du gardénal, a été repris aux mêmes doses après le second épisode.

Le malade est décédé le 10 janvier 1964.

Observation n° 4

M. Jod... Georges, 30 ans (n° 20 832), est hospitalisé

dans le service pour un réticulo-sarcome splénique. Ce malade a été opéré en urgence, le 28 mai 1964 ; il a été pratiqué une splénectomie ; l'examen de la pièce opératoire a confirmé le diagnostic de réticulo-sarcome splénique.

A partir du 9 juillet, un traitement corticothérapique est institué par voie I.V. (6-méthyl-delta-hydrocortisone : 80 mg/j), en raison d'une localisation hépatique de la mala-

Le 28 juillet 1964, le malade présente à plusieurs reprises des crises de contractures des mains. Le signe de Chvostek n'est pas trouvé, mais le signe de Trousseau est intensément positif (main d'accoucheur typique avec une minute de garrot).

La calcémie est alors trouvée à 96 mg/l. Les crises ne seront pas malgré la persistance du traitement (6-méthyl-delta-hydrocortisone intraveineuse).

Le 28 septembre, la calcémie est à 86 mg/l, la phosphorémie à 28 mg/l, le magnésium à 23 mg/l.

Décès le 30 septembre 1964.

Observation n° 5

M. Mar... Charles, 78 ans (n° 20 778). Ce malade est suivi

dans le service depuis le 28 avril 1964, pour pancytopenie symptomatique d'une leucose myéloblastique atypique (érythro-leucose possible).

Le traitement, chez ce malade, comporte des perfusions associant des antibiotiques et des corticoïdes : 6-méthyl-delta-hydrocortisone (80 à 120 mg/j) puis bêta-méthazone.

Le 30 avril 1964 apparaît une crise tétanique se manifestant uniquement par un aspect de main d'accoucheur bilatérale, et signe de Chvostek.

Cette crise est améliorée immédiatement par un gramme de calcium intraveineux. La calcémie, recherchée seulement après traitement, est à 104 mg/l. La corticothérapie n'est pas interrompue et le malade sort du service avec du calcium IV et per os.

Revu en consultation, le 12 mai, le malade signale toujours des crampes dans les membres supérieurs, surtout dans les mains. Les signes de Trousseau et de Chvostek ne sont pas retrouvés.

Les crampes persistent jusqu'au 29 mai, malgré le traitement calcique. La calcémie est retrouvée, le 20 mai, à 83 mg/l et, le 25 mai, à 78 mg/l ; le magnésium est à 30 mg/l.

Le malade est revu le 16 juin 1964 : il présente toujours des crises passagères avec main d'accoucheur.

Observation n° 6

Mme Tho... Marie, 44 ans (n° 20 594).

Il s'agit d'une malade suivie dans le service depuis le 12 février 1964, pour un syndrome hémolytique acquis à auto-anticorps chauds, peut-être secondaire à un lympho-sarcome (aspect anormal des ganglions abdominaux à la lymphographie et, dans les antécédents, nodules cutanés ayant disparu après radiothérapie et dont la biopsie fit suspecter une hémato-dermie en 1951).

La corticothérapie a été instituée de la manière suivante :

— Du 12 février 1964 au 10 mars 1964 : 6-méthyl-delta-hydrocortisone : 80 mg/j, puis 60 mg/j.

— Du 10 mars au 12 octobre 1964 : bêta-méthazone intramusculaire (40 mg) et per os (32 mg/j).

Parrallèlement, des transfusions sanguines s'emploient à corriger l'anémie. De la radiothérapie est pratiquée sur la

région épigastrique (3 300 r).

Le malade se plaint, à partir du 9 mars 1964, de douleurs cervico-thoraciques et brachiales gauches survenant très régulièrement 3 heures après l'injection de bêta-méthazone. La trinitrine, les opiacés ne calment pas la douleur. L'E. E. G. ne montre pas d'altérations et la colonne cervicale est radiologiquement normale.

Le 3 avril, une crise identique se produit : ne localisant pas uniquement le thorax, mais diffusant au membre supérieur gauche, avec aspect de main d'accoucheur, et au membre inférieur du même côté avec spasmes en équinisme du pied gauche. Le tableau clinique fait évoqué l'hémiparésie. L'Hypocalcémie, trouvée successivement à 60 et 62 mg/l, confirme ce diagnostic. Le gluconate de calcium suspend les troubles.

Le malade reçoit alors un traitement calcique per os. La bêta-méthazone n'est pas interrompue.

Malgré la poursuite du traitement corticothérapique, la malade, revue en octobre 1964, n'a pas présenté de nouvelles crises tétaniques ; la calcémie est à 109 mg/l.

Observation n° 7

Mr Cach... Jean, 36 ans, (n° 22 101),

est hospitalisé dans le service le 25/10/66, pour une purpura névrotique cryoglobulinémique. Dans ses antécédents on note plusieurs poussées de rhumatisme articulaire aigu (1938, 1940, 1945,) sans séquelles cardiaques, et en 1955 une adénite tuberculeuse.

En décembre 1966, lors d'une exposition au froid, apparition de troubles vasomoteurs douloureux des extrémités des membres supérieurs, suivis d'une éruption de taches rouges qui disparaissent en $\frac{1}{2}$ heure à $\frac{3}{4}$ d'heure ; en tout il a présenté 3 à 4 épisodes semblables. Il part en algérie où il présente une angine hyperfébrile à 40° , et avec taches purpuriques généralisées, qui récidive 15 jours plus tard, lors de cette seconde poussée certaines taches sont purpuriques.

A l'entrée dans le service, on constate la persistance de taches purpuriques dont certaines sont nécrotiques. Les examens biologiques confirment la cryoglobulinémie avec la présence de 30 % de plasmocytes myélomateux. Le traitement suivant est mis en route : Melphalan, deltacortisone 30 mg par jour.

Au quinzième jour de ce traitement (10 novembre 1966) apparition brutale d'une grande crise de tétanie, cliniquement typique avec signes de Trousseau et de Chvostek positifs. Cette crise cède immédiatement à l'injection de calcium intraveineux. Le lendemain de la crise, la calcémie est retrouvée à 86 mg/l, les autres examens (albumine et urée) montrent qu'il n'y a pas d'atteinte rénale. Ce malade revu en février 1967, continue à prendre des corticoïdes sous couverture de calcium et de vitamine D, pas de nouvelles crises ni d'équivalents mineurs.

Observation n° 8

Mr Lac... Pierre, 60 ans (n° 21 775)

a été suivi dans le service du 3/5/66 au 7/11/67 pour une lymphose qui évoluait depuis deux ans traitée par chloraminophène. Dans ses antécédents on notait : des crises d'asthme en 1965.

Quelques semaines avant son hospitalisation, nouvelle poussée évolutive de la lymphose, mise en route d'un traitement à la méthocortisone par voie buccale à raison de 16 mg par jour ; sous ce traitement on assiste à une fonte des adénopathies, mais on doit stopper la méthocortisone en raison d'une mauvaise tolérance digestive, les adénopathies réapparaissent immédiatement. On essaie alors la méthocortisone par voie veineuse, résultat médiocre, il est alors envoyé dans le service.

À l'entrée le 3/5/66, on note des adénopathies cervicales et axillaires importantes et de petites adénopathies inguinales. Le traitement suivant est alors mis en route : leucocristine intraveineuse à raison d'une injection par semaine, puis le 7/5/66 on débute une corticothérapie intraveineuse (8 mg de bétaméthasone, soit 4 ampoules par jour) ; dès le lendemain le malade signale des fourmillements au niveau du membre supérieur gauche avec raideur des doigts, réalisant la main d'accoucheur, mais on ne trouve ni signe de Chvostek, ni signe de Trousseau. Le 9/5/67 on fait un bilan calcique avant et après l'injection de bétaméthasone.

avant bétaméthasone : calcémie = 82 mg/l
Phosphorémie = 41 mg/l

3 heures après bétaméthasone : calcémie = 88 mg/l
Phosphorémie = 37,5 mg/l

Le 10/5/67 la calciurie est à 62 mg/l soit 124 mg par 24 heures. Ces phénomènes parasthésiques avec calcémie à 82 mg/l, évoque une tétanie atypique.

Le 31/5/67, on note une amélioration de la lymphose, on baisse alors à 4 mg la dose journalière de bétaméthasone, sous couverture de calcium. Ce traitement sera poursuivi jusqu'au mois d'août, à chaque consultation on note toujours l'existence de crampes au niveau des mains, crampes d'apparition

brutales, réalisant la main d'accoucheur, et ne durant que 3 à 4 minutes très évocatrice d'une spasmophilie.

Le 30/8/66 on donne, vu l'amélioration de la lymphose du solumédrol en IV à raison de 40 mg tous les deux jours, ce traitement sera poursuivi jusqu'en novembre 1966, à noter qu'au mois d'octobre 66 on constate l'apparition d'une cataracte étiquetée cortisonique.

Observation n° 9

Mr Mich... Alexis, 58 ans, (n° 21 475)

premier séjour dans le service au mois d'Aout 1965 pour leucose aiguë paramyeloblastique, dans ses antécédents on note un ulcus duodénal en 1950, en juillet 66 une pneumopathie droite hyperfébrile, un examen hématologique alors pratiqué donnait les résultats suivants : GR = 4 875 000
GB = 40 600 avec 49,5 % de monocytes et 45 % de lymphocytes
La VS était à 50 % du point de vue clinique on notait un purpura discret, pas d'adénopathies ni de splénomégalie.
Dans le service mise en route du traitement suivant : Métothrexate et corticothérapie intraveineuse.

Le 4/9/65 amélioration de la leucose, on le laisse sortir avec son traitement, la dose journalière de médrocortisone étant 160 mg. On revoit à plusieurs reprises le malade en consultation, et vu l'évolution le 9/9/65 on baisse à 120mg par jour la médrocortisone. Le 7/10/65 on diminue à 80 mg par jour.

Le 4/11/65, le patient vient consulter, il signale alors une importante asthénie avec des crampes au niveau des deux mains, ces crampes apparaissent brusquement après les injections de médrocortisone, et réalisent la main d'accoucheur, ne s'accompagnant pas de fourmillements, et à l'examen on ne

retrouve ni signe de Trousseau, ni signe de Chvostek ; le solumédrol est alors diminué à 60mg tous les deux jours.

De janvier à juillet 1966, la leucose est stabilisée, il reçoit pendant cette période une injection de solumédrol à 40 mg tous les 3 jours, après chaque injection ce malade signale toujours l'apparition de crampes au niveau des mains régulièrement trois heures après l'intra veineuse.

Le 21/7/66 revu à la consultation, on le met alors au médrocortisone par voie buccale : 3 comprimés par jour.

Le 22/9/66, réadmis dans le service : deuxième séjour ; présente alors une matité de la base droite avec comblement du cul de sac il s'agit d'un infarctus pulmonaire, on reprend la corticothérapie, qui est toujours mal supportée, le 22/6/66 on repasse à la voie buccale, la leucose va mieux du point de vue sanguin, le 13/12/66 on est dans l'obligation de reprendre les corticoïdes par voie veineuse, la voie buccale étant trop mal supportée. On laisse sortir le malade.

Le 11/1/67, réadmis dans le service : troisième séjour, nouvelle poussée évolutive de la leucose, aggravation sur le plan sanguin Le patient continu à présenter régulièrement après l'injection intraveineuse, 3 heures après, des crises tétaniques atypiques, ces crampes persistent environ 20 minutes.

Un bilan calcique a été fait lors de cette troisième hospitalisation :

Avant médrocortisone IV : calcémie = 87 mg/l
magnésie = 19 mg/l

Après médrocortisone IV : calcémie = 90 mg/l
magnésie = 21 mg/l

Le phosphore était à 27 mg/l ; le Potassium à 3,9 mg/l.
Décédé le 23/1/67.

V

CONCLUSIONS PRATIQUES

A°) TRAITEMENT.

Dans toutes nos observations, l'injection intraveineuse de calcium a provoqué une cessation immédiate des symptômes.

Dans nos observations n° 4, 6 et 7, il a été possible grâce à la thérapeutique de fond de la tétanie de poursuivre sans ennui la corticothérapie. Dans le cas n° 3, on arrête au bout d'un certain temps le calcium ce qui entraîne quelques jours après la réapparition des manifestations tétaniques.

Chez nos malades n° 1, 5, 8 et 9, malgré la calcithérapie buccale, les symptômes persistent en partie.

Nos résultats sont confirmés par ceux de la littérature.

B°) INTERET PRATIQUE.

Plusieurs auteurs pensent que des antécédents de tétanie constituent une contre-indication à l'hormonothérapie cortisonique. (RIGUET,...) Certains pensent même qu'il serait nécessaire de s'abstenir de cette thérapeutique chez tout sujet présentant des facteurs pouvant favoriser une hypocalcémie, tels : thyroïdectomie subtotal, diarrhée au long cours des affections intestinales chroniques.

Nous avons vu que chez plusieurs de nos malades le traitement de fond de la tétanie a permis la poursuite des corticoïdes. IL ne semble pas que la

survenue lors d'un traitement cortisonique, de manifestations tétaniques impose l'arrêt immédiat de ce traitement s'il est absolument nécessaire. Dans les mêmes conditions, les antécédents tétanique ne doivent pas constituer une contre-indications formelle à l'hormonothérapie cortisonique.

Chez tout malade présentant soit des antécédents de tétanie ou de spasmophilie, soit des facteurs favorisant l'hypocalcémie tétanigène, et ayant besoin de manière impérieuse d'un traitement cortisonique, il semble souhaitable :

- de faire un bilan phospho-calcique avant de commencer ce traitement,
- d'user d'une couverture de calcium et de vitamine D, (à noter que la calcithérapie devra être intra-veineuse en cas de diarrhée avec malabsorption intestinale de calcium.)
- de surveiller ce traitement par des bilans biologiques répétés, voire même par des électromyogramme pour détecter précocement une hyperexcitabilité neuro-musculaire.

Enfin, lorsque l'on traite une alcalose métabolique apparue au cours d'un traitement cortisonique, il faut connaître la possibilité d'une tétanie au moment de l'injection de potassium, et il est prudent d'assurer en même temps une recharge calcique intra-veineuse.

* * *

* *

*

CONCLUSIONS

Nous avons observé des manifestations tétaniques chez 9 malades soumis à un traitement cortisonique et nos recherches bibliographiques nous ont permis d'en découvrir une quinzaine de cas.

1°) Cliniquement il s'agit, soit de grandes crises typiques, soit d'équivalents mineurs le plus fréquemment à type de crampes au niveau des extrémités des membres supérieurs réalisant la main d'accoucheur.

2°) Tous les corticoïdes avec à peu près la même fréquence ainsi que l'A. C. T. H. peuvent entraîner de tels accidents ; la dose, le mode d'administration ne semblent pas intervenir de manière importante, bien que les posologies élevées soient le plus souvent en cause.

3°) Ces manifestations tétaniques causées par la corticothérapie semblent essentiellement dues à une hypocalcémie franche dont le mécanisme physiopathologique principal n'est pas encore précisé. On sait cependant :

- que les corticoïdes semblent contrecarrer les effets de parathormone à la périphérie,
- qu'ils diminuent l'absorption intestinale du calcium probablement par antagonisme avec la vitamine D,
- que plus accessoirement, ils favorisent la fuite rénale du calcium,
- enfin on peut se demander s'ils ne pourraient pas modifier l'équilibre entre calcium plasmatique et calcium osseux, sans modifier la balance calcique.

Quoiqu'il en soit l'action des corticoïdes sur le métabolisme phosphocalcique est certaine, et nous pouvons en apporter comme preuve, outre l'hypercalcémie parfois notée chez l'Addisonien, la constatation personnelle d'une baisse

assez fréquente de la phosphorémie dans les trois heures qui suivent l'injection intra-veineuse de corticoïdes chez l'homme.

Enfin, il est démontré que les besoins en parathormone sont notablement accrus par l'administration de cortisone, qui est ainsi capable d'exterioriser une hypoparathyroïdie latente jusqu'ici.

4°) Ces crises tétaniques réagissent bien à l'injection intra-veineuse de calcium, et le traitement de fond habituel de la tétanie permet éventuellement de poursuivre la corticothérapie si elle est absolument indispensable.

Le président de la thèse :
Professeur P. CROIZAT

VU et permis d'imprimer
LYON, le 5 DEC. 1967

VU, le Doyen :
J. F. CIER

Le Recteur, Président du
Conseil de l'Université,
P. LOUES

B I B L I O G R A P H I E

1- ANDERSON(J), HARPER(C), DENT (C. E.), PHILPOT (G.) :

Effect of Cortisone on calcium metabolism in sarcoidosis with hypercalcemia.

Possible antagonistic action of cortisone and vitamine D.
LANCET, 1954, 2, 720.

2 - BADI (Ber) :

Les tétanies à commande centrale thèse Lyon 1964.

3 - BENMUSSA (S), NAHUM (A), PEREZ (CH) :

Tétanie au cours d'un traitement par la cortisone chez un asthmatique.

TUNISIE méd., 1956, 34, 449, 454.

4 - BIGUET (B) :

Contribution à l'étude des crises de tétanie et des troubles psychiques survenant au cours de l'hormonothérapie cortico-surrénale.
Rev. du Rhum et des mal ostéo-artic. n° 12, 1958, 814, 827.

5-BLUMENFELD (F) :

Relationship between adrenals et parathyroids.

Am. J. Physio n° 128, 1940, 577

6 - BRANDON (M. L.) :

Corticosteroids in Medical practice.

Publisher Charles. C. THOMAS 1962 116-121

7 - BRAUN (W.) :

The syndrome of hypocorticalism's.

Addison's disease with hypopara thyroïdism in childhood.

Kinderzaerzth. Prax n° 32, 1964, 207-210.

8 - BRAVER (D. A.), RICHARDS (R. D.), GOOD (T. A.) :

Posterior subcapsular cataracts in corticosteroid-treated children.

Jour. Ped., 69, 735-738, 1966.

9 - CHARPIN (J.), PAYAN (H.), LUCCIONI (R.), LIEUTAUD (R.), OHRESSER (Ph.),
NICOLINO (J.) :

Le risque osseux chez les asthmatiques soumis au traitement corticoïdien au long cours.

Le Poumon et le Cœur, 1953, 38, 554-568.

10 - CHAPTAL et Coll.

Asthme et tétanie de l'enfant.

Montpellier méd., 1964, 65, 182-187.

11 - COLCHER (H.), DRACHMANN (S. R.), ADLERSBERG (D.) :

Management of intractable sprue with cortisone and ACTH.

ANN. Int. Med., March 1964, 38, 554,- 568.

12 - CONNOR and Coll. :

The use of cortisone and ACTH in hypercalcemia states.

Jour. Clin. Endocr., 1956, 16, 945.

13 - COST (W. S.)

A mineralocorticoid excess syndrome presumably due to excessive secretion of corticosterone.

Lancet, feb 1963, 362-364.

14 - COSTE (F.), DELBARRE (F.), BASSET (G.) :

Etude d'une maladie d'Addisson, améliorée par perfusion

I. V. d'A. C. T. H.

Sem. Hop. Paris, 1953, 69, 333-352.

15 - DEBRE (R.) et Coll.

Le syndrome d'alcalose métabolique avec hypokaliémie et les accidents nerveux secondaires aux vomissements incoercibles avec cétose.

Sem. des Hopitaux, 29, 1953, 1881-1899.

16 - DECHAUME (J.), SCHOTT (B.), TRILLET (M.), FREDERICH (A.) et Melle BAY.

Pseudo-hypoparathyroïdisme d'Albright.

Lyon-Mé d., février 1964, 5, 245-252.

17 - DECOURT :

A propos d'un cas d'hémitétanie d'origine centrale.

Rev. Neuro. 1934, 70, 1048-1050.

18 - DE GENNES :

Incidents et accidents de la corticothérapie.

Journées Méd. CHARENTES et POITOU.

Ouest Méd. 1959, 12, 20, 638-650.

19 - DENT (C. E.) :

Cortisone test for hypoparathyroidism.

Brit. Méd. Jour?, 1956, 1, 230.

20 - DE SEZE (S.), LICHTWITZ (A.), RENIER (J. C.), HUBAULT (A.) :

Un cas de tétanie après traitement par ACTH.

Rev. Rhuma., 1952, 3, 247-249.

21 - ELIEL (L. P.), et Coll. :

Antagonism between parathyroid extract and adrenal cortical steroids in man.

Jour. Clin. Endocr., 25, 1965, 457.

22 - ELIEL (L. P.), et Coll. :

Urinary excretion of parathyroid hormone in man, effects of calcium load protein free diet.

Jour. Clin. Endocr., 1965, 25, 445-456.

23 - FORBES :

Idiopathic hypoparathyroidism.

Ann., N.-Y., Acad. Scien. 1956, 64, 432-455.

24 - FREDERICH (A.) :

La vitamine D, métabolisme, action physiologique et pharmacodynamiques.

Pathologie - Biologie, 1965, 13, 7, 8, 434-457.

25 - GABON AULET (P.) :

Accidents neurologiques des médicaments endocriniens.

Revue Neuro., 1959, 100, 597-633.

26 - GAUCHER (A.), LOUYOT (P.) :

A propos des répercussions endocriniennes de la corticothérapie prolongée.

Rev. Méd. de NANCY, février 1961.

27 - GOULON (M;) AUBERT (P.) :

Accidents des médicaments neuro-endocriniens.

Revue Neuro., 1959, 100, 6, 611-612.

28 - GRISLAIN (J. R.), BERZI (A.) :

Catarracte hypocalcémique avec tétanie au cours d'une néphrose soignée par ACTH et cortisone.

Presse Méd., 1958, 66, 864.

29 - HAGUENEAU (J.) :

Accidents neurologiques de la corticothérapie.

L'Hopital, 1960, 703 bis, 115-119.

30 - HARRISON (H. E.), HARRISO (H. C.) :

Transfer of Ca 45 across intestinal wall in vitro, in relation to action of vitamine D and cortisol.

AM. Jour. Physic., 1960, 199, 265.

31 - HENNEMAN (P. H.) :

Effects of estrogen an androgen on calcium métabolism during cortisone administration.

Jour. Clin. Endocr., 1955, 15, 858.

32 - HENNEMAN (P. H.), DEMPSEY (E. F.), CAROLL (E. L.), ALBRIGHT (F.) :

The cause of hypercalcemia in sarcoïdie and its traitement by cortisone and sodium phytates.

Jour. Clin. Invest., 1956, 35, 1229-1242.

33 - JESSERER (H.) et Coll. :

Cortisone and calciumstoffwechsel.

Klin. Wschr., 1959, 37, 6, 285-289.

34 - KAHN (A.), SNAPPER (I.), DRCHER (A.) :

Corticosteroid induced tetany in latent hypoparathyroidism.

Arch. Int. Méd., 1964, 114, 434-438.

35 - KLOTZ (H. P.) et Coll. :

A propos de 3 cas d'hypercalcémie induite par le dihydrotachysterol.

Ann. Endocr., Paris 1964.

36 - KLOTZ (H. P.), ISRAEL (L.), TCHOBROUTSKY :

Tétanie avec hypokaliémie.

Bull. Mem. Soc. Méd. Hop. Paris. 1956, 72, 951-956.

37 - KLOTZ (H. P.) et Coll. :

L'hypercalcémie idiopathique.

Problèmes actuels d'endocrinologie et de nutrition.

38 - LAAKE (H.) :

Action of the cortisone on the renal absorption

Acta endocrinologica 1960, 34, 60.

39 - LARON (Z.) :

Interrelationship between cortisone and parathyroid extracts in rats.

A. M. A. Arch. Path., 1958, 65, 125.

40 - LEEKSMA (C. H. W.), DE GRAEFF (J.), DE COCK (J.) :

Hypercalcemia in adrenal insufficiency.

Acta. Med., Scand., 1957, 156, 456-463.

41 - LICHTWITZ (A.), CLEMENT (D.), PARLIER (R.), DELAVILLE (M.) :

Le métabolisme du calcium et les stéroïdes.

Sem. Hop. Paris, 14 février 1955, 10, 554-562.

42 - LICHTWITZ (A.), DE SEZE (S.), PARLIER (R.), LANHAM (C.), SPIKAKIS (P.) :

Les corticoïdes et le métabolisme phospho-calcique.

Sem. Hop. Paris, 1961, 37, 688-697.

43 - LICHTWITZ (A.), HIOCO (D.), GRESLE (C.) :

Intolérance et accidents provoqués par la dexaméthasone.

Sem. Hop. Paris, 4 mai 1959, 35, 1592.

44 - LICHTWITZ (A.) et PARLIER (R.) :

Calcium et maladies métaboliques de l'os.

L'expansion, 1964, 3 vol.

45 - MILHAUD (G.), REMAGEN (W.), GOMIS de MATOS (A.), AUBERT (J. P.) :

Etude du métabolisme du calcium chez le rat, à l'aide du calcium 45. Action de la cortisone.

Rev. Franç. ét. Clin. Biol., 1960, 5, 354-358.

46 - MOHLIG (R. C.), STEINBACH (A. L.) :

Cortisone interference with calcium therapy in hyperparathyroidism.

J. A. M. A., 1954, 154, 42-44.

47 - MORNEX (R.), GUINET (P.) et coll. :

Maladie de Cushing par hyperplasie des surrénales s'accompagnant d'alcalose hypokaliémique, d'hypocalcémie et de tétanie.

Rev. Franç. Endocr. Clin. 1965, 25, 445.

48 - MYERS (W. P. L.), LAWRENCE (W.) :

Jour. Clin. Invest., 1960, 40, 1065-1066.

49 - MYERS (W. P. L.) :

Studies of serum calcium regulation.

Adv. Int. Med., 1962, II, 163-213.

50 - MOUREN (P.) TATOSSIANA (A.), ALLIEZ (J.), BILLE (J.), CHABERT (G.) :

Les accidents neuropsychiques de la corticothérapie.

Marseille Méd. 1964, 101, 4, 227-228.

51 - PEDERSEN (K. O.) :

Hypercalcemia in Addison's disease. Report on two cases and review of the literature.

Acta Méd. Scand., 1967, 181, 691-698.

52 - RAVAUULT (P.), VIGNON (G.) :

Abus et indications de la dèltacortisoïde en rhumatologie.

Rev. Lyon. Méd., 1956, 64, 432-455.

53 - ROELSEN (E.) :

Tetany as a complication in treatment with desoxycorticosterone and cortisone.

Acta Méd. Scand., 1953, 145, 3, 225-232.

54 - ROGOFF (J. M.), STEWART :

Blood studies in adenal insuffisency.
Am. Jour. Physio., 86, 25, 1928.

55 - ROGOFF (J. M.) :

Relations between adrenals and parathyroïds.
Sciences, 1934, 80, 319.

56 - ROMANI (J. D.) :

Les hyperminéralocorticismes primaires.
Etude clinique et biologique.
Gaz. Méd. France, 1960, 67, 3, 323-341.

57 - ROSSELIN (G.) :

Exploration fonctionnelle du métabolisme Phosphocalcique.
Gaz. Méd. France, 2 mai 1961, 1325-1363.

58 - SALLE (B.) :

Hypercalcémie idiopathique à forme sévère du nourrisson.
Thèse, Lyon, 1963, J. POLGE, éditeur.

59 - SCHELLING :

Parathyroïds in health and disease.
C. V. Mosby Co, St Louis, 1935.

60 - SHOUR (I.), ROGOFF (J. M.) :

Influence of adrenal glands on calcium métabolism.
Sciences, 1936, 83, 267.

61 - SPRAGUE (R. G.) et Coll. :

Observations on the physiologic effects of cortisone and
A. C. T. H. in Man.
Arch. Int. Méd., 1950, 85, 199-258.

62 - SOFFER (L. J.) :

A. C. T. H. and cortisone, physiologic and clinical
considerations.
Méd. Clin. North. Am. May 1952, 791-809.

63 - SOFFER (L. J.) :

Disease of the endocrine glands.
Lea and Febiger, 5d edition 1956, 247.

64 - STOERK (H. C.), PETERSEN (A.), JELINEK (V. C.) :

The blood calcium lowering effect of hydrocortisone in
parathyroidectomised rats.
Soc. Exp. Biol. and Med., 1963, 114, 690-695.

65 - TURIAF (J.), BATTESTI (J. P.), BARRET (G.), GEORGES (R.), JEANJEAN (Y.) :

Aspect des complications majeures de la corticothérapie
au long cours de l'asthme à dyspnée continue.
Le Poumon et le Cœur, 1963, 19, 1229-1239.

66 - VERNER (J. V.) :

Vitamin D intoxication, report of two cases treated with
cortisone.
Ann. Med. Int., 1958, 48, 756-773.

67 - VIALA (J. J.), SERONNAT (F.), BANSILLON (M. V.) :

Néphropathie avec hypercalcémie, seul signe d'une rechute
de maladie de BESNIER - BOECK - SCHAUMAN.
Lyon Méd. 1967, 48, 1283-1299.

68 - WALSER (M. K.), ROBINSON (P.), DUCKETT :

The hypercalcemia of adrenal insufficiency.
Jour. Clin. Invest. 1963, 42, 456-465.

69 - WILLIAMS (G. A.), BOWSE (E. N.), HENDERSON (W. J.), UZGIRIS (V.) :

Effects of vitamine D and cortisone on intestinal
absorption of calcium in the rat.
Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.), 1961, 106, 664-666.

TABLE DES MATIERES

	Introduction	1
I)	Etude clinique : - description des crises	2
	- circonstances d'apparition	3
	- doses	4
	- durée du traitement	4
II)	Biologie	10
III)	Physiopathologie :	
	A - perturbation humorale...	13
	B - physiopathologie de l'hypocalcémie...	22
	C - action directe sur l'excitabilité neuro-musculaire	32
	D - conclusions	32
IV)	Observations	34
V)	Conclusions pratiques	45

